

# Sistemas de soporte hepático artificial

Actualización 2013

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Sistemas de soporte hepático artificial

Actualización 2013

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Sistemas de soporte hepático artificial. Actualización 2013 / María Grau. – Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2015.- 40 p; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Insuficiencia hepática -- Tratamiento 2. Evaluación de tecnologías sanitarias

I.- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Autoría:

María Grau

Médica especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Doctora en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica

Para citar este informe:

Grau M. Sistemas de soporte hepático artificial. Actualización 2013. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2015 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Edita:

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Corrección: Àtona Víctor Igual, S.L..

Fotocomposición: Àtona Víctor Igual, S.L.

Nipo: en tramitación

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Sistemas de soporte hepático artificial

Actualización 2013

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



# Índice

Resumen	11
Summary	13
Antecedentes	15
Objetivo	19
Metodología	21
Resultados	23
Discusión	29
Conclusión	31
Recomendaciones	33
Abreviaciones	35
Bibliografía	37





# Autoría

## **María Grau**

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Doctora en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica

## **Declaración de conflictos de intereses**

La autora declara no tener conflicto de intereses alguno en relación con este informe

## **Agradecimientos:**

Dr. Antoni Mas, del Hospital Clínic de Barcelona



# Resumen

## Objetivos

Describir los instrumentos de soporte hepático artificial utilizados actualmente y evaluar su eficacia y seguridad en la insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica agudizada.

## Tipo de intervención

Sistemas extracorpóreos de soporte hepático artificial basados en diálisis de albúmina en pacientes con insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica agudizada.

## Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura científica.

## Metodología

Se consultaron las bases de datos Medline, The Cochrane Library Plus, ISI Web of Knowledge, TRIP Database, National Health Service Evidence, National Health Service Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment Database, National Health Service Economic Evaluation Database y Database of Abstracts and Reviews of Effects mediante los términos clave de interés y las referencias de los artículos más destacados. Se seleccionaron los artículos con mayor calidad de la evidencia científica publicados desde 2008.

## Resultados

De las 240 referencias identificadas, se seleccionaron 7 ensayos clínicos aleatorizados y 2 metaanálisis. De ellos, 5 y 1 ensayos clínicos evaluaron los sistemas MARS® y Prometheus®, respectivamente. De los 2 metaanálisis escogidos, el primero evaluó ambos sistemas y el segundo, únicamente el sistema MARS®. La eficacia evaluada mediante la reducción de marcadores bioquímicos de estos sistemas mostró un descenso de la bilirrubina, creatinina y otros elementos tóxicos tras la intervención comparada con los controles, especialmente para el sistema MARS®. La eficacia clínica se valoró en un número menor de estudios, y en algunos se observa una disminución de la encefalopatía hepática y un aumento de la supervivencia. La seguridad de

la intervención se valoró a partir de los efectos adversos, de los cuales los más comúnmente descritos son la hemorragia y las infecciones bacterianas.

## Conclusión

Los sistemas de soporte hepático artificial basados en diálisis de albúmina son capaces de disminuir los niveles de sustancias tóxicas en sangre y mejorar parcialmente la clínica de los pacientes. Sin embargo, son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados que exploren la mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con sistemas de soporte hepático artificial en función de la intensidad, dosis o uso de diferentes pautas de tratamiento.

# Summary

## Objetives

To describe the artificial hepatic support systems currently used and to evaluate the efficacy and safety in patients diagnosed with acute hepatic failure and acute on chronic liver failure.

## Type of intervention

Artificial hepatic support systems based on extracorporeal albumin dialysis systems in patients with acute hepatic failure and acute on chronic liver failure.

## Study design

Systematic review of the scientific literature.

## Methodology

Searches of the following databases Medline, The Cochrane Library Plus, ISI Web of Knowledge, TRIP Database, National Health Service Evidence, National Health Service Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment Database, National Health Service Economic Evaluation Database, Database of Abstracts and Reviews of Effects were performed through the keywords of interest and the reference review of the most important articles. Studies with the highest scientific evidence have been selected since 2008.

## Results

After the screening of 240 references, 7 clinical trials and 2 meta-analysis were selected. Of them, 5 and 1 clinical trials evaluated the MARS® and the Prometheus systems, respectively. Regarding the 2 meta-analysis selected, the first evaluated both systems and the second just evaluated the MARS® system. The efficacy evaluated through the reduction of biochemical markers showed a reduction in bilirubin, creatinin and other toxic elements after the intervention compared with controls, particularly for the MARS® system. The clinical efficacy was evaluated in fewer studies describing, some of them, a decrease in the prevalence of hepatic encephalopathy and an increased survival after the intervention. Intervention safety was assessed

based on adverse effects, being the most frequently described the bleeding and the bacterial infections.

## Conclusion

Artificial hepatic support systems based on dialysis of albumin could reduce toxic parameters in blood and improve clinical results, partially. However, more clinical trials are necessary to ascertain the survival improvement in patients treated with artificial hepatic support systems according to the intensity, dosage and treatment schedule.

# Antecedentes

El hígado es un órgano complejo con funciones digestivas, inmunológicas, metabólicas, de síntesis, de excreción y de detoxificación que desempeña una función crucial en el mantenimiento de la homeostasis del ser humano. La pérdida de tejido funcional hepático tiene como consecuencia el desarrollo de insuficiencia hepática. Esta patología conlleva un aumento de probabilidades de contraer infecciones graves y el desarrollo de un fracaso multiorgánico debido al carácter multifuncional del hígado.<sup>1</sup>

Se han descrito dos síndromes diferenciados que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática mortal. En primer lugar, la insuficiencia hepática aguda (IHA), desarrollada en personas sin afectación hepática previa. En Estados Unidos, la incidencia de esta patología se ha estimado en ~2.500 casos anuales. El desenlace de la IHA depende de diversos factores: etiología, edad del paciente, manifestaciones extrahepáticas, gravedad de la encefalopatía hepática y disponibilidad de órganos para el trasplante.<sup>2</sup> Se estima que la mortalidad por esta causa es del ~40%.<sup>1,3</sup> En segundo lugar, la insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA), la cual supone un deterioro grave y agudo de una hepatopatía crónica previamente conocida. La IHCA se desarrolla tras un acontecimiento precipitante agudo (p. ej. varices esofágicas, sepsis o abuso de alcohol) en pacientes con cirrosis hepática conocida. Sus principales manifestaciones clínicas son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática y el fracaso multiorgánico. Este último se asocia a una mortalidad del ~53%.<sup>4</sup>

El mecanismo comúnmente aceptado de ambos tipos de insuficiencia hepática es la incapacidad del tejido hepático dañado para metabolizar las toxinas. Esta patología cursa con un descenso sensible de la capacidad de fijación/unión de la albúmina debido principalmente a la desproporción de las moléculas de albúmina libre (producida por una limitación de la producción hepática) y al aumento de la cantidad de toxinas hidrofóbicas (a causa de un insuficiente metabolismo hepático).<sup>5,6</sup> Los resultados de la concentración elevada de estas sustancias en el plasma y en los tejidos se asocia con la aparición de las complicaciones descritas dentro del cuadro clínico de la insuficiencia hepática: circulación hiperdinámica, fracaso renal, insuficiencia respiratoria, encefalopatía hepática y fallo multiorgánico.<sup>7</sup>

El objetivo del tratamiento de la insuficiencia hepática es la estabilización del paciente y el incremento de su capacidad para la eliminación de toxinas. El tratamiento de elección es el trasplante hepático;<sup>8</sup> sin embargo, el bajo número de donantes hace que muchos pacientes fallezcan a la espera de recibir el órgano donado. Con el fin de evitar estas muertes se han desarrollado sistemas de detoxificación extracorpórea conocidos como sistemas

de soporte hepático bioartificial y artificial cuyo objetivo principal es la estabilización del paciente con insuficiencia hepática<sup>2,8</sup>. Los sistemas de soporte hepático bioartificial se han desarrollado a partir de biorreactores que contienen hepatocitos vivos y funcionalmente activos (de origen humano o porcino) que sustituyen todas las funciones del órgano sano. Los sistemas de soporte hepático artificial producen una detoxificación sin material celular. Los sistemas más utilizados en la actualidad se basan en la hemodiadsorción, que combina una diálisis convencional con una diálisis contra albúmina, que posteriormente se regenera, para reutilizarse mediante columnas de adsorción con carbón y resinas de intercambio iónico. Estos sistemas son:

- **Diálisis de albúmina de paso único.** Es la forma más simple de diálisis de la albúmina y utiliza los principios básicos de la hemodiálisis. Se puede desarrollar empleando una máquina de hemodiálisis convencional con acceso veno-venoso. La sangre del paciente fluye a través de un dializador de alto flujo impermeable a la albúmina. El líquido dializador contiene albúmina, de manera que, en contacto con la sangre, hace que las sustancias con capacidad de unión suficientemente pequeñas atraviesen la membrana y se unan a ella. Tras el paso por la máquina de hemodiálisis, el líquido dializador se retira, lo cual supone la mayor diferencia con los siguientes sistemas explicados.<sup>9</sup>
- **Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS® Flux 2.1; Gambro®).** Sistema de hemodiálisis extracorpórea con 3 circuitos diferentes: sanguíneo, de albúmina y de diálisis bajo catéter de doble luz. El circuito sanguíneo utiliza un acceso venovenoso por catéter de doble luz y una máquina de hemodiálisis convencional propulsa la sangre hacia un filtro de alto flujo impermeable a la albúmina. El líquido dializador es albúmina humana al 20% que, puesta en contacto con la sangre, hace que las sustancias con capacidad de unión atraviesen la membrana de polisulfona y se unan a ella. La albúmina del circuito se regenera mediante el paso sucesivo por una columna de carbón activado y por otra de resinas de intercambio iónico. Posteriormente, el dializado pasa a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo, donde se dializa con un buffer de bicarbonato para eliminar las moléculas hidrosolubles (creatinina, urea y amonio).<sup>10</sup>
- **Fractionated Plasma Separation Adsorption and Dialysis (Prometheus®; Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg Alemania).** Consta de un equipo de diálisis al que se le añade un módulo para la separación fraccionada del plasma y la adsorción. El mecanismo básico es la plasmaféresis o filtración de la albúmina del paciente, se-



guida de la adsorción. A través de un catéter de doble luz, la sangre del paciente se introduce en el circuito secundario, en donde se realiza una filtración selectiva de albúmina a través del filtro AlbuFlow® con un alto coeficiente de cribado compuesto por membranas capilares de polisulfona. A continuación, el plasma que contiene la albúmina pasa a través de 2 columnas de adsorción en serie, una de intercambio iónico y otra de resina neutra donde las toxinas unidas a la albúmina se capturan por contacto directo con el material adsorbente. Posteriormente, el plasma sanguíneo y la albúmina detoxificada se devuelven al paciente, por lo que no se requiere albúmina externa para este proceso. Antes de la reentrada al paciente del dializado, éste pasa a través de un filtro helixona Fresenius® para eliminar las toxinas hidrosolubles.<sup>10</sup>



# Objetivo

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Describir y analizar las publicaciones relativas a los sistemas de soporte hepático artificial utilizados actualmente;
2. Evaluar su eficacia y seguridad para el tratamiento de la IHA y la IHCA.



# Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica que abarcó desde marzo de 2008 a marzo de 2013 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos generales: Medline e ISI Web of Knowledge.
- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: TRIP Database, National Health Service (NHS) – Evidence, Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessment (HTA) Database – NHS Economic Evaluation Database – Database of Abstracts and Reviews of Effects (DARE), Cochrane Library y Cochrane Library Plus.

Se seleccionaron descriptores para que la búsqueda fuera lo suficientemente sensible y razonablemente específica a partir de un conjunto de artículos considerados clave por especialistas en la materia, analizados en dos revisiones narrativas altamente citadas y referenciadas.<sup>5,9</sup>

La consulta clave se realizó en la base de datos PudMed mediante la combinación con operadores lógicos de términos incluidos en la base de datos Medical Subheadings (MESH): *Albumins, Serum Albumin, Sorption Detoxification, Enterosorption, Hemofiltration, Hemoperfusion, Plasmapheresis, Liver Failure Acute, End Stage Liver Disease, Liver Failure, Dialysis Solutions, Liver Artificial, Clinical Trials, Random Allocation, Therapeutic Use*. También se consideraron las publicaciones que contenían en el título alguno de los descriptores previamente enumerados. El resultado de las búsquedas se volcó en un gestor de referencias (Reference Manager®) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de las publicaciones se realizó una selección a partir de una serie de criterios de inclusión previamente establecidos y relativos al diseño del estudio (ensayos clínicos aleatorizados o estudios de seguimiento con aleatorización de la intervención), tipo de intervención (tratamiento con los sistemas MARS® y Prometheus®), población del estudio (pacientes con IHA e IHCA), idioma (inglés, francés o español) y variables de resultado (mortalidad, seguridad, supervivencia a largo plazo, efectos clínicos, variables bioquímicas o hemodinámicas y análisis de costes).

## Revisión cualitativa de las pruebas científicas

Las referencias identificadas con la búsqueda se han clasificado y analizado según el nivel y la calidad de la evidencia científica siguiendo la escala de Oxford.<sup>11</sup>

## Extracción de los datos y resultados

De cada publicación seleccionada, se han analizado la metodología de estudio, las características de la población elegida, el tipo de intervención, el tratamiento de control y los resultados. Se revisaron los resultados de cada uno de los estudios sin restringirse a parámetros concretos dada la ausencia de medidas estandarizadas y consensuadas para evaluar la eficacia de los sistemas de soporte hepático artificial.

# Resultados

De las 240 referencias inicialmente identificadas, se excluyeron 188 que no respondían a la pregunta de interés. De las 52 restantes, se seleccionaron aquellas que presentaban mayor calidad de la evidencia científica. De acuerdo con los criterios de inclusión, se descartaron las series de casos, estudios de casos y controles de cohortes, editoriales y revisiones narrativas. Finalmente, se incluyeron 11 publicaciones que respondían a la pregunta de estudio, 2 de las cuales eran metaanálisis,<sup>10,12</sup> 7 eran ensayos clínicos<sup>13,19</sup> y 2 eran informes de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia.<sup>20,21</sup> Estos dos informes no se consideraron para el análisis de los resultados por estar sus contenidos resumidos en la revisión sistemática y metaanálisis de Atienza Merino.<sup>10</sup>

Los sistemas de soporte hepático artificial evaluados en estos estudios fueron MARS® y Prometheus®. En la tabla 1 se describen las características más destacadas de los estudios identificados y los principales resultados.

## Características de los pacientes e intervenciones

### Población

Todos los artículos originales analizaron el tratamiento de detoxificación en pacientes con diagnóstico de IHCA.<sup>13,15,16,17,18,19</sup> Mientras, los 2 metaanálisis examinaron estudios de pacientes con IHA e IHCA.<sup>10,12</sup>

### Intervención

La mayoría de los artículos originales incluidos en la presente revisión analizaron la intervención completa de diálisis de albúmina con sistemas de soporte hepático artificial. Estos estudios definen la intervención como una serie de sesiones consecutivas de 6-8 horas de duración, y consideran cada una de las sesiones como unidad de análisis.<sup>13,14,15,16,17</sup> Entre ellos, 1 estudio evaluó el sistema Prometheus®<sup>17</sup> y el resto, el sistema MARS®.<sup>13,15,16</sup> La mayoría de estos estudios confronta la intervención con el tratamiento estándar habitual. Además, 2 estudios adicionales valoraban el efecto de una sola sesión de tratamiento de 6-8 horas.<sup>18,19</sup> Uno de ellos era un ensayo clínico aleatorizado cruzado que analizaba el sistema MARS®,<sup>18</sup> el segundo era un ensayo clínico con tres brazos de tratamiento (MARS®, Prometheus® y hemodiálisis).<sup>19</sup>

# Mortalidad

Tanto los 6 artículos originales<sup>13-15,17-19</sup> como los 2 metaanálisis<sup>10,12</sup> presentaron resultados de mortalidad.

En referencia al sistema MARS®, Bañares et al. no encontraron diferencias en el tiempo sin trasplante a 28 días entre el grupo de intervención y el de control (variable de resultado principal del ensayo clínico RELIEF), ni en la mortalidad en el mismo periodo de tiempo. Tampoco hubo diferencias significativas en el análisis por subgrupos según la gravedad de la patología medida por la puntuación MELD.<sup>13</sup> Estos resultados fueron similares a los hallados en los dos metaanálisis analizados, en los cuales existía un descenso de la mortalidad no significativo tras el tratamiento con el sistema MARS®.<sup>10,12</sup> Además, 2 ensayos clínicos examinaron variantes de tratamiento con el sistema MARS®.<sup>15,18</sup> Primero, el ensayo clínico de Huang et al. tampoco encontró diferencias en la mortalidad a 30 días en pacientes que habían recibido tratamiento con el sistema MARS® aisladamente o combinado con plasmaféresis.<sup>15</sup> Segundo, el ensayo clínico de Meijers et al. analizó los efectos de una sesión única de tratamiento con el sistema MARS®, aisladamente o combinado con anticoagulación de citrato. Dos individuos de cada uno de los grupos de tratamiento (N=10) fallecieron en el seguimiento a 3 meses.<sup>18</sup>

En el seguimiento a largo plazo (3 años), Hessel et ál. sí describieron un descenso significativo de la mortalidad en pacientes intervenidos con MARS® frente al grupo de control (p-valor=0,022). Es importante destacar que este fue el único de los ensayos clínicos analizados que no presentó una asignación aleatoria del tratamiento.<sup>14</sup>

El ensayo clínico que analizó la mortalidad con el sistema Prometheus® tampoco encontró diferencias significativas a 28 y 90 días.<sup>17</sup> Aunque en el análisis por subgrupos destacaban que los pacientes más graves (puntuación MELD>30) obtenían un beneficio significativo por el uso de esta terapia (hazard ratio=0,47; intervalo de confianza 95%: 0,22-0,99). Únicamente 2 de los artículos incluidos en la revisión de Atienza Merino presentaban resultados de supervivencia asociados al uso del sistema Prometheus®; por esta razón no se pudo realizar un metaanálisis para esta variable de resultado. Aun así, el autor de la revisión sistemática destacó que ninguno de estos 2 estudios presentó diferencias significativas.<sup>10</sup>

Por último, el trabajo de Delthloff mostró que el grupo de tratamiento con MARS® presentó la menor mortalidad, comparada con los grupos tratados con Prometheus® y hemodiálisis; sin embargo, los autores destacaban que la correlación entre el grupo de tratamiento y el desenlace a 6 meses no fue estadísticamente significativa (p=0,397).



## Encefalopatía hepática

Dos artículos originales que analizaban la eficacia del sistema MARS® estudiaron la evolución de la encefalopatía hepática entre los resultados de la intervención, aunque con diferentes criterios de evaluación.<sup>13,15</sup> Por una parte, Bañares et al. describieron una mejoría no significativa en los pacientes tratados con MARS®, considerada como el descenso del grado de encefalopatía hepática de II-IV a 0-I, comparados con aquellos que siguieron un tratamiento estándar convencional (OR=0,37; intervalo de confianza 95%: 0,12-1,09; p=0,07). Además, la presencia de encefalopatía hepática fue un predictor significativo de mortalidad a 28 días en los pacientes incluidos en este estudio (OR=2,16; intervalo de confianza 95%: 1,01-4,58; p-valor=0,045).<sup>13</sup> Por otra parte, Huang et ál. evaluaron la eficacia asociada a la adición de la plasmaféresis al tratamiento con MARS® (intervención) comparado con MARS® únicamente (control) en individuos con hepatitis B crónica grave y encefalopatía hepática. El porcentaje de individuos con encefalopatía hepática que despertaban al cabo de 30 días era del 90% en los pacientes del grupo de intervención y del 88% en los del grupo control.<sup>15</sup>

Tanto la revisión sistemática de Atienza Merino como el metaanálisis de Vaid et al. describieron una mejora de la encefalopatía hepática en el tratamiento con el sistema MARS® (OR=3,0; intervalo de confianza 95%: 1,9-5,0; p-valor<0,001).<sup>10,12</sup>

## Efectos sobre los parámetros relacionados con la coagulación

La insuficiencia hepática se caracteriza por los desequilibrios en el sistema de coagulación, que ha generado debates sobre los regímenes de anticoagulantes que deberían asociarse al tratamiento con sistemas de soporte hepático artificial.<sup>18</sup> Por una parte, la anticoagulación sistémica debe minimizarse debido al alto riesgo de hemorragia asociado a la insuficiencia hepática. Por otra parte, el contacto de la sangre con la circulación extracorpórea aumenta el riesgo de activación de la cascada de la coagulación y, por tanto, de producir trombosis. Así, la presencia de coagulopatía clínica, uno de los efectos adversos de este tipo de sistemas más frecuentemente descritos, se midió mediante diferentes parámetros. El más utilizado fue el recuento de plaquetas, el cual disminuyó de manera significativa con el uso del sistema MARS® en el estudio de Bañares et al, en los estudios analizados en la revisión sistemática de Atienza Merino<sup>10,13</sup> y, de manera no significativa, en el ensayo clínico de Delthloff.<sup>19</sup> El análisis comparativo del sistema MARS® sin anticoagulación y con anticoagulación de citrato mostró, en ambos gru-

pos de tratamiento, un descenso significativo del número de plaquetas.<sup>18</sup> Mientras, el tratamiento con el sistema Prometheus® también manifestó un descenso significativo en este parámetro en el estudio de Delthloff, y no significativo en la comparación entre el grupo de tratamiento y el de control en el estudio de Kribben.<sup>17</sup>

La medida de otros parámetros de la coagulación como la relación normalizada internacional (INR) no difirió entre grupos de tratamiento tras el uso del sistema MARS® ni del sistema Prometheus®.<sup>13,17</sup> Los resultados de la revisión sistemática de Atienza Merino no encontraron resultados consistentes ni para el INR ni para el tiempo de protrombina con el sistema MARS®, aunque sí se destacó un descenso significativo del tiempo de protrombina en el tratamiento con sistema Prometheus®.<sup>10</sup> Por último, el tiempo de protrombina no difirió antes y después del tratamiento con el sistema MARS®, aisladamente o asociado con plasmaféresis<sup>15</sup> o con anticoagulación de citrato.<sup>18</sup>

## Efectos sobre los parámetros hemodinámicos

Delthloff et ál. mostraron un ascenso no significativo en la presión arterial con cualquiera de los 3 tratamientos evaluados (MARS®, Prometheus® y hemodiálisis). Además, los autores destacan la estabilidad tras cualquiera de los 3 tratamientos de otros parámetros hemodinámicos como la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco (gasto cardíaco dividido por la superficie corporal) y el volumen sistólico.<sup>19</sup> Por su parte, Huang et al. describieron un descenso medio de 45-70 mmHg de la presión arterial en el 8,0% y 8,4% de los pacientes del grupo de tratamiento con MARS® y con la combinación de MARS® y plasmaféresis, respectivamente.<sup>15</sup>

Mientras, la revisión sistemática de Atienza Merino muestra un incremento significativo de la presión arterial en pacientes tratados con MARS® y, de forma paralela, un incremento significativo del índice de resistencia vascular sistémica y disminuciones del índice y la frecuencia cardíaca.<sup>10</sup>

## Efectos sobre parámetros bioquímicos: bilirrubina, creatinina y otros

La modificación de los niveles de bilirrubina asociados al tratamiento con sistemas de soporte hepático artificial se han analizado en la mayoría de los estudios.<sup>10,12,19</sup> Se trata de un parámetro bioquímico que incrementó significativamente el riesgo de morir a 28 días en los pacientes con IHCA incluidos en el ensayo clínico RELIEF.<sup>13</sup> Los estudios analizados describieron un descenso significativo en este parámetro tras el uso del sistema MARS®.<sup>13,15,16,18</sup>

comparado con el grupo de control. Estos resultados estaban refrendados por los obtenidos del metaanálisis de Vaid et al., que estimaban un descenso neto de la bilirrubina de -7,0 mg/dl; intervalo de confianza 95%: -10,4-3,7 mg/dl;  $p < 0.001$ ).<sup>12</sup> Mientras, los estudios originales con Prometheus® no han mostrado reducciones significativas en este parámetro en la comparación intragrupo, pero sí lo fueron en la comparación con el grupo de control.<sup>17,19</sup>

El estudio de Delthloff et al. no mostró diferencias significativas en los niveles de bilirrubina antes y después del tratamiento con los diferentes sistemas debido probablemente a la falta de poder estadístico, particularmente en los grupos de intervención con MARS® y Prometheus®.<sup>19</sup> El tratamiento con el sistema MARS® también se asoció a un descenso de la concentración de ácidos biliares en sangre.<sup>16,18</sup>

Respecto a la creatinina, 3 estudios y 1 revisión sistemática encontraron descensos significativos tras el tratamiento con MARS®.<sup>10,13,18,19</sup> Sin embargo, los descensos observados en el tratamiento con Prometheus® no fueron significativos en ninguno de los estudios que lo evaluaron,<sup>17,19</sup> salvo en la revisión sistemática de Atienza Merino.<sup>10</sup>

Por último, el nivel de albúmina no mostró diferencias significativas tras el tratamiento con el sistema MARS®<sup>13</sup> ni con Prometheus®<sup>17</sup> comparado con el grupo de control.

## Seguridad

La seguridad definida como ausencia de acontecimientos adversos solo se contempla en estudios que evalúan el tratamiento completo y no la sesión de tratamiento. Bañares et al no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en efectos adversos, los más comunes de los cuales eran: la hemorragia (17,9% y 9,6%, en los grupos de intervención con MARS® y de control con tratamiento estándar, respectivamente) e infección bacteriana (59,3% y 49,3%, respectivamente).<sup>13</sup> Atienza Merino y Vaid señalaban en sus revisiones sistemáticas que el porcentaje de efectos adversos (p. ej. trombocitopenia, hemorragia e insuficiencia renal) se incrementaba con el sistema MARS®, aunque en ningún caso con desenlace mortal.<sup>10,12</sup> Además, la revisión sistemática de Vaid destacó la falta de consistencia en todos los estudios analizados, que impidió a los autores metaanalizar los resultados de seguridad de MARS®.<sup>12</sup> Por su parte, Huang et al. describieron la presencia de reacción alérgica a las proteínas del plasma en el 4,8% de los individuos del grupo sometido al tratamiento combinado de plasmaféresis y MARS®.<sup>15</sup>

En el estudio de Kribben et al, el porcentaje de individuos con al menos un efecto adverso fue alto, aunque similar en ambos grupos de tratamiento (97% y 99% en el grupo de intervención con Prometheus® y control con

tratamiento estándar, respectivamente). Los efectos adversos descritos fueron: hemorragia (43% y 49%), infecciones bacterianas (62% y 54%) y ascitis recurrente (51% y 56%). Las causas más frecuentes de muerte fueron las infecciones (36% y 39%) y el fracaso multiorgánico (17% y 18%).<sup>17</sup> En la revisión sistemática de Atienza Merino, los efectos adversos descritos con el sistema Prometheus® se limitaban a la trombocitopenia, hemorragia y fugas del circuito de diálisis. También se observaba un incremento reversible del recuento leucocitario que no se asociaba a signos de infección sistémica.<sup>10</sup>

## Análisis de costes

Únicamente se encontraron estudios que analizaron costes para el sistema MARS®. Así, Hessel et al estimaban un coste por paciente de 35.639 € para el sistema MARS® frente a los 15.804 € del tratamiento estándar por un periodo de 3 años. El coste medio incremental por paciente tratado con MARS® fue de 19.835 €. Los autores también destacaron el número significativamente mayor de ingresos hospitalarios en pacientes tratados con MARS® durante el periodo estudiado (32,7 vs. 20,7 días).<sup>14</sup> Además, en el tratamiento con MARS® el coste adicional por año de vida ganado era de 29.985 € y de 43.040 € por año de vida ganado ajustados por calidad de vida (QALY). Los autores destacaban que el 66% de los casos no sobrepasaban el umbral de 50.000 € que marca la aceptabilidad de coste-efectividad del tratamiento.<sup>14</sup> Las estimaciones de Huang et al mostraban un coste significativamente menor de la intervención combinada de plasmaféresis y MARS®, comparado con el tratamiento único con MARS®.<sup>15</sup>

La revisión sistemática de Atienza Merino señalaba que el sistema MARS® produjo un menor número de fallecimientos hospitalarios y de complicaciones relacionadas con la enfermedad, con una importante reducción de costes que contrarrestaba el mayor gasto asociado al uso del sistema de soporte hepático artificial.<sup>10</sup>

# Discusión

Se han estudiado los sistemas de soporte hepático artificial MARS® y Prometheus® desde diferentes perspectivas: mortalidad, seguridad del tratamiento, efecto sobre la encefalopatía hepática, parámetros relacionados con la coagulación, hemodinámicos, bioquímicos y de coste-efectividad.

El sistema de soporte hepático artificial MARS® es el que acumula mayor número de estudios de alto nivel de calidad de la evidencia científica (ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis). Entre ellos, destaca el recientemente publicado ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico RELIEF, en el cual se han analizado datos de 189 pacientes de 19 países europeos y confirma los hallazgos encontrados en estudios de menor magnitud.<sup>13,15</sup> Los autores concluyeron que, siguiendo las dosis pautadas, el sistema de diálisis de albúmina MARS® presentaba un perfil de seguridad aceptable para proveer soporte temporal al hígado, riñón y encéfalo de pacientes con IHCA, con un efecto dializador significativo, medido mediante los niveles de bilirrubina, creatinina y parámetros hemodinámicos previos y posteriores al tratamiento, y mejoraba la encefalopatía hepática, aunque de manera no significativa. Sin embargo, no se observó un impacto sobre la mortalidad a 28 y 90 días,<sup>13</sup> hallazgo ya descrito en ensayos clínicos previos.<sup>14,15,18,19</sup> Los dos metaanálisis que han analizado el efecto del sistema MARS® sobre la mortalidad han mostrado resultados en esta misma línea. Atienza Merino describía un efecto beneficioso no significativo en la mortalidad en pacientes con IHA e IHCA.<sup>10</sup> Por su parte, Vaid et al tampoco encontraron diferencias significativas en el metaanálisis conjunto de pacientes con IHA e IHCA, aunque destacaban la heterogeneidad existente entre los estudios incluidos.<sup>12</sup>

Han sido menos los estudios que han analizado los efectos del tratamiento con el sistema Prometheus®. Por una parte, el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de Kribben et al, desarrollado en 7 países europeos y recientemente publicado, mostró que en los 145 pacientes incluidos el tratamiento con este sistema tampoco incrementaba la probabilidad de supervivencia a 90 días. Además, se observaba un descenso significativo de los niveles de bilirrubina y no significativo de los niveles de creatinina.<sup>17</sup> Tampoco se encontraron diferencias en la probabilidad de supervivencia en pacientes intervenidos con el sistema Prometheus® en el ensayo clínico de Delthloff<sup>19</sup> ni en la revisión sistemática de Atienza Merino, que destacó la imposibilidad de la realización de un metaanálisis dado el bajo número de estudios que analizaban este sistema.<sup>10</sup>

La comparación directa entre los sistemas MARS®, Prometheus® y la hemodiálisis estándar en una sesión única en pacientes con insuficiencia he-

pática grave mostró un descenso no significativo de los niveles de bilirrubina tras el tratamiento y un descenso significativo de los niveles de creatinina tras el tratamiento con MARS® y la hemodiálisis estándar. Además, se observó un incremento no significativo en la presión arterial media en todos los casos, aunque de mayor magnitud en el caso del sistema MARS® comparado con Prometheus®. Es posible que el bajo poder estadístico de este estudio, con únicamente 8 pacientes por grupo de tratamiento, haya motivado la ausencia de significación estadística en este estudio.<sup>19</sup>

La mayoría de los estudios han coincidido en el tipo de efectos secundarios hallados en los pacientes. Es importante considerar que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en fases avanzadas de la enfermedad, no exenta de complicaciones. Como consecuencia, el porcentaje de individuos que presentaron efectos adversos fue elevado en los estudios analizados, y particularmente en los estudios europeos multicéntricos de intervención con MARS® y Prometheus®, donde la hemorragia y las infecciones bacterianas fueron los más frecuentes.<sup>13,17</sup>

# Conclusión

Los sistemas de soporte hepático artificial son eficaces para la reducción de compuestos ligados a la albúmina. Particularmente, el sistema MARS® presentó un perfil de seguridad similar al del tratamiento médico estándar, una estabilidad en los parámetros relacionados con la coagulación (estabilidad del INR a pesar del descenso de plaquetas), una mejora en los parámetros de diálisis (bilirrubina, creatinina y ácidos biliares) en los parámetros hemodinámicos (presión arterial media) y una mejora clínica de los pacientes intervenidos (mejora de la encefalopatía hepática). La mejora de los parámetros de diálisis no fue tan consistente para el sistema Prometheus®. Ninguno de ambos sistemas mostró un efecto beneficioso sobre la mortalidad de los pacientes con IHA ni IHCA. Son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados que comparen ambos sistemas y exploren los sistemas de soporte artificial y la mejora en la supervivencia de los pacientes en función de la intensidad, dosis o el uso de diferentes pautas de tratamiento.





# Recomendaciones

A partir de los datos expuestos pueden considerarse las siguientes recomendaciones:

- Pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada: Puede considerarse la opción de emplear soporte hepático artificial con sistemas de diálisis con albúmina en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al tratamiento médico y solo como puente al trasplante hepático.
- Pacientes con insuficiencia hepática aguda grave: Es necesario plantear un estudio multicéntrico internacional con este tipo de pacientes para establecer recomendaciones ya que la mayoría de los ya realizados han estudiado pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada.



# Abreviaciones

IHA: Insuficiencia hepática aguda

IHCA: Insuficiencia hepática crónica agudizada

MARS: Molecular Adsorbent Recirculating System



# Bibliografía

1. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:66-73.
2. McKenzie TJ. Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis.* 2008;28:210-17.
3. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2495-63.
4. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, Hodges SJ, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. *Hepatology.* 2006;44(Supplement 1):371. Supplement: 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.
5. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogianis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to bedside: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care.* 2007;11:205.
6. Laleman W. Hemodynamic effects of albumin dialysis in patients with liver failure: for better or for worse? *Ther Apher Dial.* 2009;13:384-92.
7. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:95-203.
8. Phua J. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:208-15.
9. Rademacher S, Oppert M, Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:591-9.
10. Atienza Merino G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:352-62.
11. Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. Levels of evidence [citado 25 marzo 2014]. Disponible en: [www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/](http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/)
12. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J.* 2012;58:51-9.
13. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. RELIEF study group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57:1153-62.
14. Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, Mitzner SR. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:213-20.

15. Huang YK, Tan DM, Xie YT, Fan XG, Huang Y, Liu ZB, et al. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59:1323-6.
16. Klammt S, Mitzner SR, Stange J, Looock J, Heemann U, Emmrich J, et al. Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis. *Liver Transpl*. 2008;14:1333-9.
17. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. HELIOS Study Group. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142:782-9.
18. Meijers B, Laleman W, Vermeersch P, Nevens F, Wilmer A, Evenepoel P. A prospective randomized open-label crossover trial of regional citrate anticoagulation vs. anticoagulation free liver dialysis by the Molecular Adsorbents Recirculating System. *Crit Care*. 2012;16:R20.
19. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2065-71.
20. Atienza G. Diálisis con albúmina mediante el sistema MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2008/02.
21. Atienza G. Soporte hepático extracorpóreo en la insuficiencia hepática mediante el sistema Prometheus®. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2008/03.

Tabla 1. Resumen de los estudios identificados											
Año	Estudio	Diseño	Pacientes	Intervención	N	Cambios					
						Estudios	Bilirrubina	Creatinina	Plaquetas	EH	Mortalidad
2010	Atienza Merino G <sup>10</sup>	RS y MA	IHA / IHCA	MARS®*	11		↓S	↓S	↓S	↓S	0,78 (p=0,106)
				Prometheus®*	5		↓S		—	—	—
2012	Vaid A <sup>12</sup>	RS y MA	IHA / IHCA	MARS®*	10		↓S	—	—	↓S	0,56 (p=0,105)
					Individuos						
2012	Bañares R <sup>13</sup>	ECA	IHCA	MARS® 8 h (7 sesiones)	189		↓S	↓S	↓S	↓S	0,87 (p=0,694)
2010	Hessel FP <sup>14</sup>	ECC	IHCA	MARS® (5 sesiones)	149		—	—	—	—	72% vs. 67% (p=0,022)
2012	Huang YK <sup>15</sup>	ECA	IHCA	MARS® 6-8 h (125 sesiones)	60		↓S	—	—	↓	8,0%
				MARS® 6-8 h (125 sesiones) + Plasmatféresis (101 sesiones)	60		↓S	—	—	↓	8,4%
2008	Klammt S <sup>16</sup>	ECA	IHCA	MARS® 6 h (10 sesiones)	22		↓S	—	—	—	—
2012	Kribben A <sup>17</sup>	ECA	IHCA	Prometheus® 4 h (8 sesiones)	145		↓S	↓NS	↓NS	—	38% vs. 47% (p=0,387)
					Individuos						
2012	Meijers B <sup>18</sup>	ECA cruzado	IHCA	MARS® 6 h	10		↓S	↓S	↓S	—	20%
				MARS® 6 h + Anticoagulación con citrato	10		↓S	↓S	↓S	—	20%
2008	Delthloff T <sup>19</sup>	ECA	IHCA	MARS® 6 h	8		↓NS	↓S	↑NS	—	12,5%
				Prometheus® 6 h	8		↓NS	↓NS	↑NS	—	50%
				Hemodiálisis 6 h	8		↓NS	↓S	↑NS	—	37,5%

\*Varios estudios; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECC: Ensayo clínico controlado; EH: Encefalopatía hepática; MA: Metaanálisis; NS: No significativo; PAM: Presión arterial media; RS: Revisión sistemática; S: Estadísticamente significativo (p<0,05); TMS: Terapia médica estándar

